

ANNÉE 1969 (1)

THÈSE

N°

429 (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

POISSON Claude

né le 29 décembre 1940 à Boulogne-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le

19

ANEMIE HEMOLYTIQUE AVEC
ACANTHOCYTOSE ET POUVOIR ACANTHOCYTANT
DU SERUM AU COURS D'UNE
HEPATITE DU NOURRISSON

(un cas personnel et revue de la littérature)

Président : M. JULIEN-MARIE, ,Professeur

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0020

ANNÉE 1969 (1)

THÈSE

N° (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

POISSON Claude

né le 29 décembre 1940 à Boulogne-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le

19

ANEMIE HEMOLYTIQUE AVEC
ACANTHOCYTOSE ET POUVOIR ACANTHOCYTANT
DU SERUM AU COURS D'UNE
HEPATITE DU NOURRISSON

(un cas personnel et revue de la littérature)

Président : M. JULIEN-MARIE, ,Professeur

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

UNIVERSITY OF LEEDS

THESE

DOCTORAT EN MEDECINE



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouianine T., Bénard H., Bernard E., Binet L., Bulliard H., Cathala J., Chabrol E., Chailley-Bert P., Cheimol J., Coste F., Debré R., Dechaume M., Galliard H., Gaudard d'Allaines F. de, Gennes L. de, Giroud A., Hazard R., Heuyer G., Lacomme M., Laroche G., Lelong M., Levy Melle J., Lévy-Solal E., Lian C., Maduro R., Marchal G., Mathieu P., Lamy M., Monod R., Moreau R., Moulonguet P., Pasteur-Vallery-Radot, Petit-Dutaillis D., Piédelièvre R., Quénu J., Renard G., Senèque J., Strohl A., Tanon L., Turpin R., Verne J.

DOYEN Georges BROUET
 1er ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2è ASSESSEUR Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM
Anatomie	DELMAS A.
-	HUARD P.
- à titre personnel	CABROL Ch.
- - -	OLIVIER G.
Anatomie et Cytologie pathologique	DELARUE J.
- à titre personnel	NEZELOF Ch
- - -	ORCEL L.
Biochimie médicale	JAYLE M-F
- -	DESGREZ P.
- -	POLONOVSKI J.
Chimie Pathologique	SCHAPIRA G.
- - à titre personnel	CARTIER P.
- - -	DREYFUS J.C
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE F.
- -	HARTMANN L.
Biophysique médicale	BUGNARD L.
- -	DJOURNO A.
- -	DOGNON A.
- - à titre personnel	KELLERSHOHN L.
- - -	GOUGEROT L.
- - -	ROUCAYROL J.C

Cancérologie expérimentale	MATHE G.
Génétique fondamentale	LEJEUNE J.
Histologie et Embryologie	COUJARD R.
-	TUCHMANN-DUPLESSIS H.
à titre personnel	RACADOT J.
Microbiologie	FASQUELLE R.
Bactériologie et Virologie	TOURNIER P.
à titre personnel	BARBIER P.
Parasitologie	LARIVIERE M.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F.P.
à titre personnel	LOEPER J.
Pharmacologie	BOISSIER J.R.
-	LECHAT P.
Physiologie	BARGETON D.
-	MALMEJAC J.
-	PARROT J.
à titre personnel	DEJOURS P.
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER J.

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT R.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY Ch.
Hygiène et Médecine préventive	BOYER J.
Médecine du Travail	DESOILLE H.
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT L.
Pathologie exotique	BRUMPT L.C.

MM.

Pathologie médicale	BUGE A.
- -	BRICAIRE H.
- -	CORNET A.
- -	HOUSSET E.
- -	LAROCHE Cl.
à titre personnel	AZERAD E.
- -	BOUR H.
- -	BROCARD H.
- -	CAROLI J.
- -	FACQUET J.
- -	LAMBLING A.
- -	LAUNAY Cl.
- -	PAYET M.
- -	PERRAULT M.
- -	SIGUIER F.
- -	WORMS R.
- -	BOUVIER J.

Pathologie respiratoire TURIAF J.

Pathologie et Thérapeutique générales MAURICE P.

Thérapeutique LAMOTTE M.

Thérapeutique appliquée MARCHE J.

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE J.
- - (Broussais)	SOULIE P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS R.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET P.
à titre personnel	BASTIN R.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..	DELAY J.
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT P.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE P.

	MM.
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN R.
à titre personnel	LHERMITTE F.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX L.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD J.
à titre personnel (hématologie)	ANDRE R.
- - -	BOUSSER J.
- - -	DREYFUS B.
Bicêtre	DEPARIS M.
Broussais	MILLIEZ P.
Cochin	PEQUIGNOT H.
Hôtel-Dieu	BARIETY M.
Cliniques médicales Pitié	DREYFUS G.
Saint-Antoine	BOUDIN G.
- - -	CONTE M.
- - -	KOURILSKY R.
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE A.
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART A.
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN Y.
- - (Pitié)	RAMBERT P.
- - (Rothschild)	WOLFROMM R.
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY Ch.
à titre personnel	GIBERTON A.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT M.
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER J.
à titre personnel	RICHEL G.
- - -	CROSNIER J.
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER P.

	MM.
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI P.
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale	MARIE J.
(Enfants-Malades)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD H.
à titre personnel	LESOBRE R.
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul). .	THIEFFRY S.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE R.
à titre personnel	POLONOVSKI CI.
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET G.
à titre personnel	KREIS B.
- -	MEYER A.
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD A.
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD M.
-	LEFEBVRE J.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
à titre personnel	FISCHGOLD H.
- -	TUBIANA M.
- -	CHERIGIE E.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE F.
Clinique thumatologique (Lariboisière)	SEZE S. de
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER M.

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H G.
Pathologie chirurgicale	LAURENCE G.
- -	KUSS R.
- -	N...
à titre personnel	RAMADIER J.
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN P.
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON A.

MM.

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON H.
à titre personnel	BREHANT J.
Beaujon	LORTAT-JACOB J.L.
-	BEAUMANN J.
Cochin	LEGER L.
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	PATEL J.
Saint-Antoine	GOSSET J.
Salpêtrière	SICARD A.
Tenon	OLIVIER Cl.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX M.
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX F.
- - - (Saint-Louis)	DEBEYRE J.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).	MERLE D'AUBIGNE R.
- - - (Foch) ..	PADOVANI P.
- - - (Beaujon)	CAUCHOIX J.
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré). .	JUDET R.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE M.
à titre personnel	CHIGOT P.L.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST Ch.
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY J.
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES Cl.
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER J.
Clinique obstétricale (Beaude locque)	LEPAGE F.
- - (Saint-Antoine)	MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT J.

	MM.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID M.
à titre personnel	LEBEAU J.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT P.
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY M.
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA P.
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER P.
- - (Necker)	COUVELAIRE R.

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT Cl.
Anatomie pathologique	GOUYGOU Ch.
Bactériologie	CHRISTOL D.
Bactériologie	LE MINOIR L.
Biochimie médicale	{ CARTIER P. GONNARD P. NORDMANN J.
Chirurgie	CERBONNET G.
Hématologie	{ PLESSIS M. BILSKI-PASQUIER G.
Hygiène	{ BLANCHER G. CORRE-HURST Mme L.
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE A. FOURNIER E.
Médecine générale	AUSSANNAIRE M.
Maladies infectieuses	DUPONT V.
Neuro-psychiatrie	TARDIEU G.
Pédiatrie	ROSSIER A.

	MM.
Physique médicale	{ COURSAGET J. GREMY F. PELLERIN P.
Physiologie	{ DURAND J. GIRARD Fr. HUGELIN A.
Stomatologie	CHAPUT Mme A.
Pharmacologie	SCHMITT H.

D. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr. s. ch.
-------------------------------	----------------------

C. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD R.
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ D.
Néphrologie	MAXWELL M.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA J.
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL G.
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN A.
Conservateurs	{ Mme FORGET F. Melles DUMAITRE P., LAURENT H., LE NOIR G.
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET J. Mlles DUROZOY M.F. ROBERGE D. LE QUANG LINH G., REUGE M.

Au Docteur A. HERRAULT, en remerciement sincère pour ce travail qu'il nous a confié et pour tout ce qu'il nous a permis d'apprendre pendant notre séjour dans son Service.

Nous remercions tout particulièrement le Docteur J' COHEN-SOLAL pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail,

ainsi que

Mademoiselle SARRUT à qui revient le mérite de la recherche et de l'étude de l'acanthocytose,

et

Monsieur J.C. JARDILLIER et Madame M.P. PECOURT qui ont réalisé l'étude des lipides.

- A mes Parents et
à ma famille
- A ma Femme
- A mes Amis
- Au Docteur Pierre LABIGNETTE

INTRODUCTION

A la suite de quelques auteurs ayant rapporté des observations d'acanthocytoses associées à des syndromes divers, et plus particulièrement à des hépatites chez le nourrisson, nous avons étudié l'observation d'un enfant de 5 mois qui, au cours d'un ictère d'origine transfusionnelle a présenté une anémie hémolytique avec pouvoir acanthocytant du sérum sans acanthocytose spontanée. L'évolution s'en est révélée bénigne et nous avons mis en évidence chez lui une anomalie de répartition des lipides sériques.

OBSERVATION

L'enfant Frédéric LAC. . ., âgé de 5 mois est admis dans le Service du Docteur A. HERRAULT à l'hôpital HEROLD le 25 octobre 1968 pour un ictère généralisé apparu deux jours plus tôt.

- ANTECEDENTS ET HISTOIRE DE LA MALADIE

Frédéric est né prématuré à 7 mois 1/2 le 28 mai 1968. Il s'agit d'une première grossesse et l'accouchement se fait par césarienne à cause d'un placenta praevia. L'enfant pèse 1,750 kg et crie après 10 minutes de réanimation.

Il est immédiatement dirigé vers le Service des Prématurés de l'Ecole de Puériculture où son état est jugé satisfaisant ; il présente un ictère modéré (bilirubine 7,2 mg %) et sa numération globulaire montre 3.650.000 G.R./mm³. Il n'existe pas d'incompatibilité sanguine (la mère et l'enfant sont du même groupe : A Rh+). Frédéric quitte le Service âgé de 6 semaines, en bon état général, avec un poids de 2,750 kg. Il n'a pas subi de transfusion.

Quatre jours plus tard, le 17 mai 1968, il est hospitalisé dans un Service parisien pour une diarrhée avec déshydratation. Après six jours de perfusion, il subit une transfusion sanguine à cause d'un chiffre de globules rouges jugé trop faible (3.800.000 G.R./mm³ avec 9,6 g/100 cc d'hémoglobine). Il sort au bout de 18 jours en bon état général.

Au début du mois d'octobre, Frédéric, âgé de 4 mois, présente deux épisodes de toux avec fièvre qui guérissent rapidement par antibiothérapie. Une semaine plus tard, la mère remarque une selle décolorée ainsi que des urines foncées. Successivement vont apparaître un subictère conjonctival,

puis un ictère cutané, ce qui va motiver son admission à l'hôpital HEROLD.

- EVOLUTION DE LA MALADIE AU COURS DE L'HOSPITALISATION

1 - Examen clinique

A son entrée dans le Service, le 25 octobre, Frédéric est âgé de 5 mois ; il mesure 62 cm et pèse 6,400 kg.

Il présente un ictère généralisé peu intense, associé à une pâleur.

- L'abdomen est souple.
- Le foie déborde de 2 cm sur la ligne mamelonnaire.
- La rate n'est pas perçue.

L'examen de la gorge, des poumons, du système cardio-vasculaire est normal ; il n'y a pas d'adénopathies ; l'examen neurologique est normal.

On note dans la morphologie du faciès un strabisme convergent avec des fentes palpébrales petites et un épicanthus bilatéral.

Le développement psychique et moteur est tout-à-fait satisfaisant.

2 - Examens complémentaires.

La première numération-formule sanguine montre une anémie importante : 2.680.000gr/mm³ avec 3,4 % de réticulocytes et 6,60 g d'hémoglobine.

Les urines sont peu foncées : on y retrouve des pigments biliaires à l'état de traces. Il n'y a pas d'albumine ni de sucre, ni d'acétone. Le culot urinaire est normal.

Les tests hépatiques sont modérément perturbés :

- Transaminases SGOT 125 U.
SGPT 125 U.
- Bilirubine 40 mg/l. (Dir. 28 mg; Ind. 12 mg)
- Cholestérol 2,10 g/l.

- Tests de floculation : (Thymol 15 U.V.
(Kunkel 31 U.V.
(Hanger +++)
- Taux de Prothrombine : 100 %
- Phosphatases alcalines : 28 U.B.

Les lipides totaux sont à 9,75 g/l. Les β -lipoprotéines sont présentes (test de BURSTEIN), ce qui sera confirmé plus tard par électrophorèse. Les lipides sériques seront étudiés par chromatographie.

Les autres examens pratiqués donnent les résultats suivants :

- Micro-calcémie 88 mg
- Protides 68 g/l. (l'électrophorèse sur papier montre des chiffres normaux).

Les résultats de ces examens sont en accord avec l'hypothèse d'une origine virale post-transfusionnelle : l'ictère est en effet apparu trois mois après la transfusion reçue lors de la précédente hospitalisation.

3 - Evolution

Durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation, l'ictère diminue rapidement et laisse place à une pâleur importante. L'hépatomégalie disparaît. On découvre par contre une splénomégalie nette qui n'avait pas été perçue à l'entrée.

L'anémie hémolytique ne s'est pas modifiée et c'est seulement les jours suivants que l'on assiste à une réparation spontanée et progressive avec une réticulocytose maxima (11 %) le 7ème jour de l'hospitalisation.

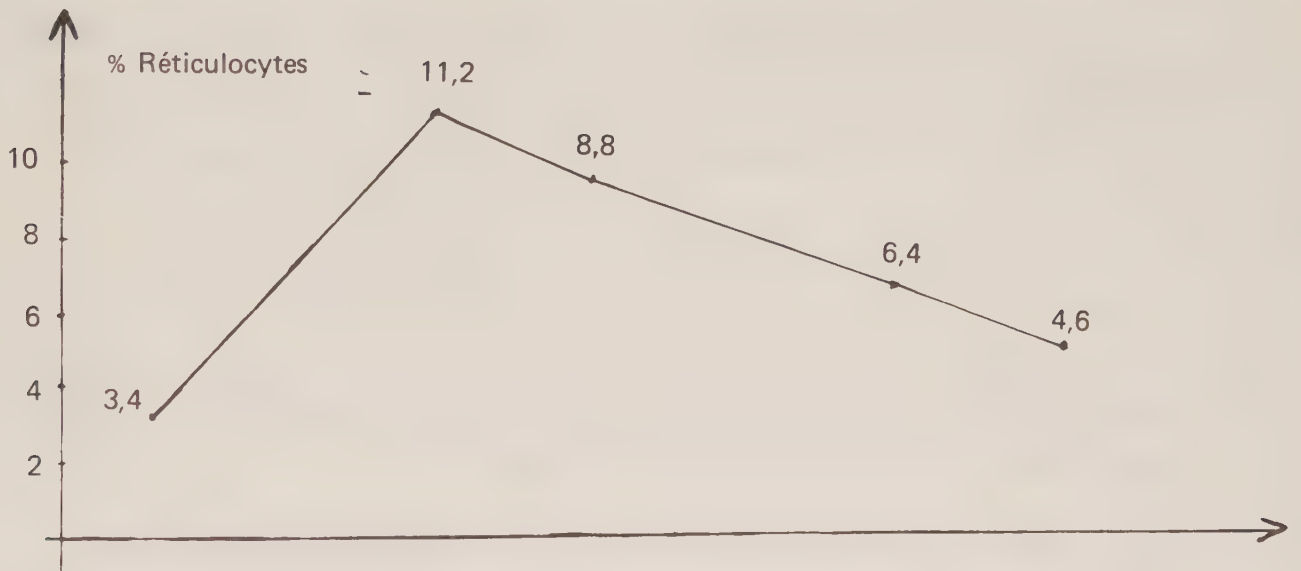
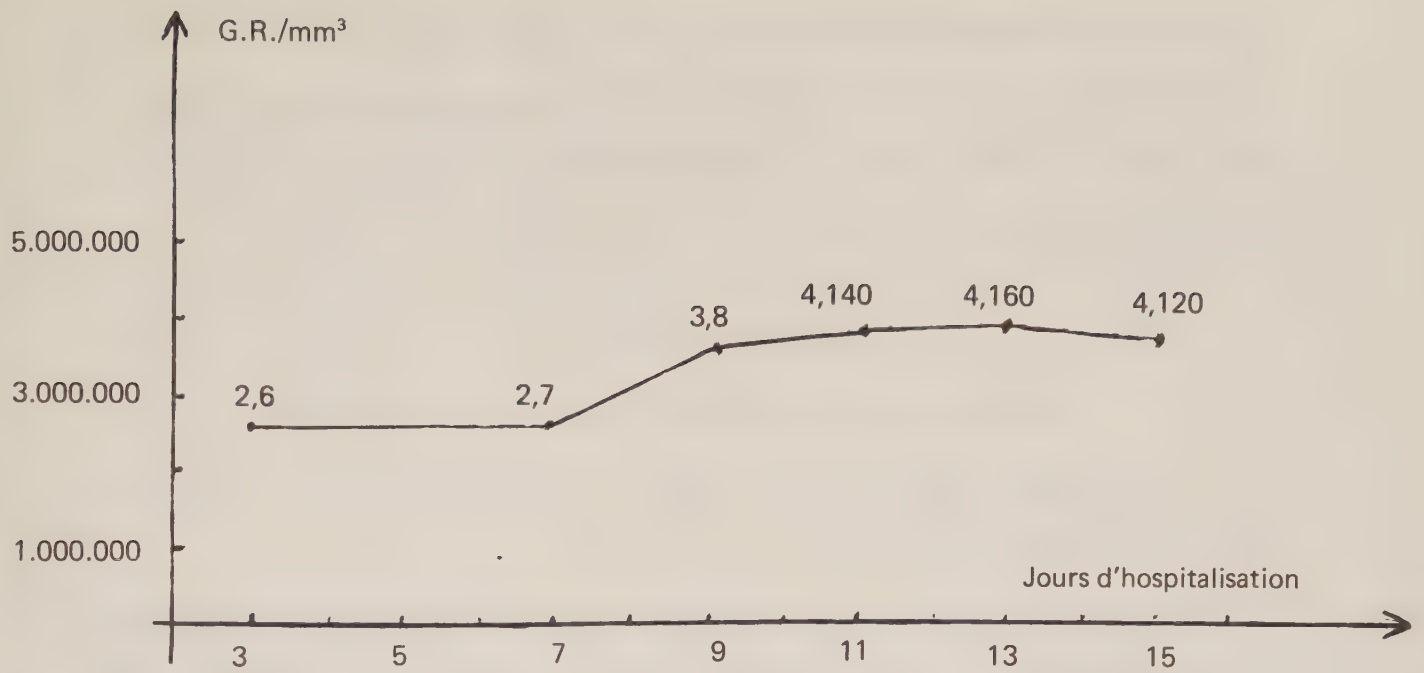
A cette date, on signale sur les frottis de sang des anomalies à type d'anisocytose, d'anisochromie et de poïkilocytose, accompagnées d'un certain degré de "triangulose" (hématies fragmentées, en forme de poire, en chapeau de gendarme, etc . . .). Quelques jours plus tard, on notera une très nette tendance à la sphérocytose, mais à aucun moment il n'est fait mention d'une acanthocytose spontanée. (C'est donc de façon systématique que le pouvoir acanthocytant du sérum sera recherché, à cause de l'analogie du syndrome clinique avec d'autres observations publiées antérieurement).

Le maximum des déformations globulaires observées se voit au début de la réparation de l'anémie.

D'autres examens de sang ont été pratiqués :

- l'hématocrite passe progressivement de 24 % à 42 %
- le taux de l'hémoglobine se maintient durant toute l'évolution autour de 8 g/100cc.
- la résistance globulaire est normale (4, 8/2, 4).
- l'électrophorèse de l'hémoglobine montre 13 % d'Hb. foetale (R.D.A.)
- l'étude enzymatique ne montre pas de déficit en G6PD.

L'enfant quitte le Service après 16 jours d'hospitalisation. Il n'a pas pris de poids, mais son état général est satisfaisant. La splénomégalie a disparu et la pâleur a considérablement diminué. La numération globulaire montre 4.120.000 G.R. avec 8,50 g d'hémoglobine et 4,6 % de réticulocytes.



EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

Durant son séjour, l'enfant a reçu du Fer et de la vitamine D. Il n'a pas été transfusé.

Nous l'avons revu une semaine après sa sortie. Il n'y avait pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Les téguments étaient mieux colorés. Le reste de l'examen clinique était normal. La numération sanguine montrait 4.500.000 G.R./mm³ avec 2,7% de réticulocytes. Le bilan hépatique était normal. Depuis cette date, l'enfant a été perdu de vue.

- RECHERCHE DU POUVOIR ACANTHOCYTANT DU SERUM

Une première recherche est faite au 10^{ème} jour de l'hospitalisation alors que les globules rouges sont remontés à 4.160.000/mm³.

Le prélèvement est effectué sur sequestrène, et on prélève également le sang d'un témoin du même âge, sans ictère ni anémie, chez lequel on vérifie la disparition de l'hémoglobine foetale.

On sépare ensuite les hématies du plasma par centrifugation et on effectue les mélanges suivants :

- Plasma du malade	+	globules rouges du malade
- " " "	+	globules rouges du témoin
- Plasma du témoin	+	globules rouges du malade
- " " "	+	globules rouges du témoin

La lecture a lieu directement après le mélange (pour apprécier les altérations spontanées initiales), puis après incubation à 37 °C (à 1h, 2h, 16h, et 20h ; les différences dans les résultats étant négligeables entre 1 et 2 heures et entre 16 et 20 heures).

Cette lecture est faite d'une part directement sur une goutte entre lame et lamelle, d'autre part sur le frottis. Le comptage a été fait seulement après 16 heures. On constate alors une acanthocytose atteignant 75% des hématies témoins incubées dans le plasma du malade. L'acanthocytose observée est nette mais fragile ; si elle existe sans discussion possible sur l'examen direct, elle est moindre sur le frottis.

Ensuite, le plasma et les hématies sont conservés séparément à la glacière (à 4 °C) et la même recherche d'acanthocytose est faite après 3, 6 et 12 jours, avec comparaison d'un témoin conservé dans les mêmes conditions. Le comptage est fait après 12 jours. Les résultats montrent :

- a) que le pouvoir acanthocytant du sérum tend probablement à diminuer (50% au lieu de 75%).

b) que l'acanthocytose spontanée de conservation est plus rapide et plus importante pour les globules rouges malades dans leur propre plasma (80%) que pour les globules rouges témoins dans le leur (10%).

Il existe donc un pouvoir acanthocytant du sérum de notre malade vis-à-vis de globules rouges témoins normaux. Ce pouvoir acanthocytant se manifeste de façon importante en quelques heures et ne s'accroît que peu si on prolonge l'incubation.

INCUBATION A 37° C CONSERVATION A 4° C	1 H.	16 H.	
			12 jours
PLASMA DU MALADE + GLOBULES ROUGES DU MALADE	+	18 % ++	80%
PLASMA DU MALADE + GLOBULES ROUGES DU TEMOIN	++	75% +++	50%
PLASMA DU TEMOIN + GLOBULES ROUGES DU MALADE	0	7% +	
PLASMA DU TEMOIN + GLOBULES ROUGES DU TEMOIN	0	3%	10%

Quantité d'acanthocytes retrouvés dans les divers mélanges
après incubation à 37° C pendant 1 et 16 heures
et conservation à 4° C pendant 12 jours.

ETUDE DES LIPIDES

Les dosages effectués dans les premiers jours de l'hospitalisation donnent les résultats suivants :

- lipides totaux : 9,75 g/l
- cholestérol : 2,10 g/l

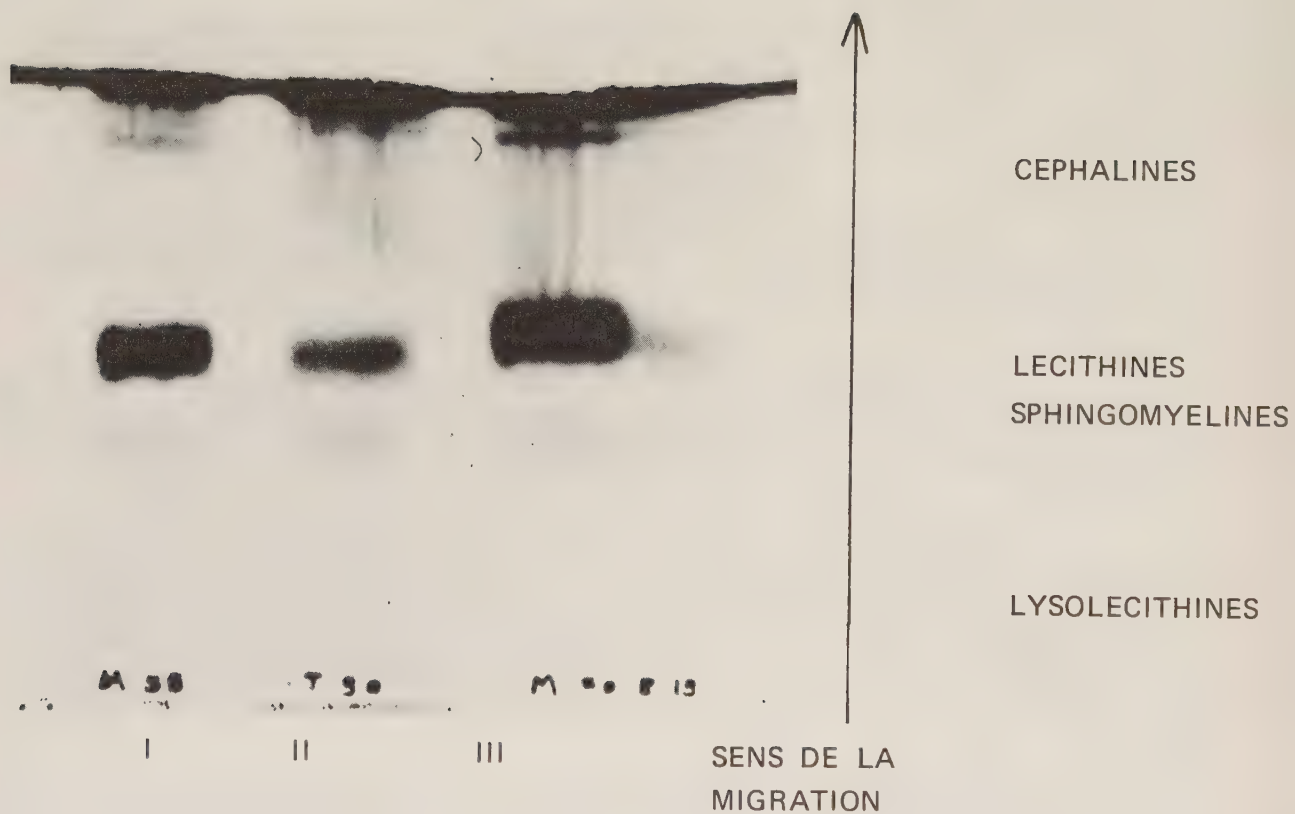
Les β -lipoprotéines sont présentes mais légèrement abaissées (test de BURSTEIN et électrophorèse des lipoprotéines).

A la suite de la mise en évidence du pouvoir acanthocytant du sérum de notre malade, on effectue une chromatographie en couche mince sur gel de silice des phospholipides de ce sérum et du sérum d'un sujet témoin normal.

Après migration, on révèle ainsi (de bas en haut dans le sens de la migration) les lyso-lécithines, les sphingomyélines, les lécithines et les céphalines. La comparaison avec le témoin permet de remarquer chez notre malade **l'existence d'une tache importante au niveau de la zone de migration habituelle des lécithines**. Une chromatographie de contrôle confirme ce résultat.

Une deuxième chromatographie est faite dix jours plus tard où l'on étudie comparative-ment les phospholipides sériques de notre malade, de ses parents et d'un sujet témoin normal. On constate la persistance d'une tache importante, bien que diminuée, au niveau des lécithines de notre malade. On remarque en outre chez la mère une augmentation de la tache des lécithines et une augmentation moins importante de celle des sphingomyélines.

Il ne nous a pas été possible de déterminer avec plus de précision la nature exacte des lipides retrouvés au niveau de ces taches.



I et III Sérum du malade
(à des dilutions différentes)

II Sérum du témoin

Chromatographie en couche mince
des phospholipides du sérum.

En résumé, nous avons assisté à l'apparition d'un ictère et d'une anémie hémolytique chez un enfant de 5 mois ayant reçu une transfusion sanguine trois mois plus tôt. L'évolution a été rapidement favorable. Au cours de cette anémie, il n'a jamais été observé d'acanthocytose spontanée, mais une recherche systématique a permis de découvrir un pouvoir acanthocytant du sérum vis-à-vis des globules rouges d'un nourrisson témoin normal. Cette constatation nous a conduit à rechercher l'existence éventuelle d'un trouble plasmatique. Les chromatographies réalisées sur les phospholipides du sérum ont montré la présence d'une tache importante au niveau de la zone de migration habituelle des lécithines. Cette anomalie a été retrouvée à un degré moindre dans le sérum de la mère de notre malade.

CAS PUBLIES

Dans le cas des hépatites du nourrisson, avec anémie hémolytique et acanthocytose, sans absence de β -lipoprotéines, les observations publiées diffèrent entre elles par l'intensité des troubles observés et par la diversité de l'évolution clinique.

En 1959, TUFFY et coll. (29) étudient ce qu'ils appellent les "pyncocytes". Les auteurs utilisent ce terme pour regrouper un certain nombre de descriptions d'hématies déformées au cours des anémies hémolytiques, ce qui leur semble être des manifestations diverses d'un même phénomène. Ces pyncocytes sont recherchés d'une part, chez des sujets sains, prématurés, nouveaux-nés à terme et adultes, d'autre part, chez onze nourrissons qui présentent une anémie hémolytique. Cette anémie accompagne dans les deux premières observations un ictère néo-natal ayant nécessité une exsanguino-transfusion. Dans cinq autres cas, existe un ictère néo-natal qui évolue spontanément de façon favorable ; l'anémie apparaît quelques semaines plus tard. Dans deux cas, l'anémie et l'ictère apparaissent ensemble à l'âge de trois semaines. Dans deux cas, l'anémie est isolée ; il n'y a pas d'ictère. Une incompatibilité sanguine ou une intolérance médicamenteuse éventuelles sont éliminées dans toutes les observations.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Chez les sujets sains, la pyncocytose varie de 0,3% chez l'adulte, jusqu'à 1,9% chez le nouveau-né à terme, et 5,6% chez le prématuré. Après étude des résultats en fonction de l'âge des nourrissons, les auteurs pensent que le pourcentage de pyncocytes diminue rapidement après trois mois.

- Chez les sujets malades, il existe une corrélation nette entre le pourcentage d'acanthocytes et le degré de l'anémie : 50% dans le cas le plus grave (ictère ayant nécessité une exsanguino-transfusion le premier jour de la vie), et de 5% dans les cas les moins graves.

Il est remarquable que dans tous les cas l'acanthocytose a disparu à l'âge de quatre mois et que la guérison est en bonne voie à la suite de simples transfusions sanguines.

Les auteurs déduisent de ces observations que la même déformation morphologique des globules rouges peut exister aussi bien dans des formes graves d'anémie hémolytique que dans des formes quasi physiologiques et que le pourcentage d'acanthocytes retrouvés est en rapport avec la gravité du syndrome clinique.

En 1965, KEIMONITZ et coll. rapportent une observation semblable (10). L'enfant est un prématuré de 7 mois 1/2 qui présente un ictère à l'âge de 2 jours. L'ictère guérit spontanément et à l'âge de 1 mois s'installe une anémie hypochrome importante où l'on trouve 19% de pycnocytes. Comme dans les observations précédentes, l'enfant guérit complètement après quelques transfusions.

En 1967, Mr JULIEN-MARIE et coll. rapportent trois observations d'ictères graves cirrhogènes avec acanthocytose chez des nourrissons (13). Chez les trois malades, l'ictère apparaît entre 6 et 9 semaines et présente d'emblée un caractère de cholestase. Le premier enfant est hospitalisé quinze jours après le début de l'ictère et meurt quelques heures plus tard. Une numération-formule sanguine permet néanmoins de constater que la presque totalité des hématies observées sur des frottis de sang non dilué sont des acanthocytes. Les deux autres enfants présentent rapidement une insuffisance hépatique avec cirrhose et l'évolution se fait vers la mort, respectivement en deux et douze semaines.

Au cours de l'hospitalisation on constate une anémie importante (jusqu'à 2.000.000 et 2.300.000 G.R./mm³) avec une acanthocytose atteignant plus de 90% des hématies. On note également un abaissement modéré des lipides plasmatiques totaux. Le taux des β -lipoprotéines n'a pas été recherché.

Dans les trois observations, la vérification anatomique élimine une cause malformative ; l'examen histologique montre des lésions de fibrose diffuse, différentes d'un malade à l'autre, qui n'ont pas de signification étiologique précise.

Devant ces trois cas, les auteurs pensent que l'existence d'une acanthocytose atteignant la majorité des hématies au cours d'un ictère chez le nourrisson revêt un caractère de gravité et impose de sérieuses réserves pour le pronostic.

En 1968, deux nouvelles observations sont publiées par TCHERNIA et coll. (27).

Dans la première, les auteurs étudient un enfant prématuré qui a subi une exsanguino-transfusion pour ictère néo-natal. Soixante-cinq jours plus tard, apparaît un nouvel ictère qui va rapidement s'aggraver jusqu'au coma avec insuffisance hépatique et collapsus accompagné de saignements diffus nécessitant une deuxième exsanguino-transfusion. Puis l'état de l'enfant s'améliore, et deux mois après, on constate la guérison clinique et biologique.

Au cours de cette évolution, on découvre une anémie hémolytique avec une acanthocytose

Au cours de cette évolution, on découvre une anémie hémolytique avec une acanthocytose qui varie de 4% la veille de la deuxième exsanguino-transfusion à 56% deux semaines plus tard, et décroît ensuite jusqu'à la guérison. Le pouvoir acanthocytant du sérum n'est pas recherché.

Chez cet enfant, l'étude des lipides montre qu'il n'y a pas d'absence congénitale de β -lipoprotéines (test de BURSTEIN). Le taux des lipides totaux varie entre 3,40g et 7,20g. Deux semaines après l'exsanguino-transfusion, on effectue une chromatographie en couche mince sur gel d'acide silicique des lipides sériques (une deuxième chromatographie sera effectuée une semaine plus tard). L'examen de ces chromatographies montre l'existence d'une tache importante au niveau de la zone habituelle de migration des lysolécithines (tache nettement diminuée sur la deuxième chromatographie), associée à une augmentation modérée des céphalines et du cholestérol, et à une légère diminution des lécithines, des sphingomyélines et des acides gras.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'un nouveau-né à terme dont le développement a été normal jusqu'à l'âge de 1 mois. A ce moment, apparaît un ictère de type rétionnel avec une anémie hémolytique variant entre 1.800.000 et 3.200.000 G.R./mm³ et une acanthocytose atteignant 50% à 80% des hématies tout au long de l'évolution. Cette évolution revêt très vite un caractère de gravité, souligné par des manifestations hémorragiques importantes, et le décès survient un mois et demi après le début de la maladie. L'examen histologique confirme le diagnostic d'hépatite rétionnelle.

Comme dans le premier cas, deux chromatographies des lipides sériques sont effectuées à quinze jours d'intervalle, et on retrouve une tache importante dans la zone des lysolécithines. De plus, les auteurs étudient ici le pouvoir acanthocytant du sérum par des épreuves d'incubation croisée entre le sang du malade et le sang d'un témoin normal :

- les acanthocytes dans leur propre plasma voient leur pourcentage augmenter sensiblement au cours de l'incubation.
- dans le plasma témoin, l'acanthocytose est partiellement réversible.
- les hématies témoins incubées dans le plasma du malade donnent une acanthocytose rapide et très importante.
- les hématies témoins dans leur propre plasma donnent peu d'acanthocytes.

Le pouvoir acanthocytant persiste après un mois de conservation à 4°C ; de plus il semble lié aux lipides plasmatiques, ce que suggère l'expérience suivante :

Les auteurs obtiennent après centrifugation du plasma trois fractions (I, II, III) sur lesquelles ils refont les expériences d'incubation avec des globules rouges témoins normaux ; seules les fractions II et III provoquent une acanthocytose supérieure à 80% (la fraction I ne donne que 6% d'acanthocytes). Ensuite, les chromatographies réalisées sur les trois fractions précédentes ne montrent que pour les fractions II et III une tache importante au niveau des lysolécithines, analogue à celle retrouvée sur la chromatographie du plasma total.

En marge de ces observations, il convient de noter celle de Mr KAPLAN et coll. (9) chez un nourrisson de 8 mois ayant une intolérance au fructose avec début de cirrhose hépatique. Il n'y a pas d'ictère, mais il existe une anémie importante avec une acanthocytose spontanée supérieure à 50%. Les lipides totaux sont abaissés et les β -lipoprotéines sont présentes. Les troubles, et en particulier l'acanthocytose, disparaissent totalement après la suppression du fructose dans le régime de cet enfant.

DISCUSSION

Bien que notre observation ne comporte pas d'acanthocytose spontanée, nous pensons pouvoir la relier aux cas que nous venons de citer à cause des analogies concernant le syndrome clinique et biologique, la présence d'un pouvoir acanthocytant et l'existence d'une anomalie de la répartition des lipides.

I - LE SYNDROME CLINIQUE

Caractérisé par un ictère dont l'origine virale post-transfusionnelle semble très probable et par une anémie hémolytique de réparation spontanée et rapide, ce syndrome a présenté une évolution bénigne analogue à celle des premiers cas cités (29).

Dans les cas de syndrome clinique bénin, on remarque que l'acanthocytose spontanée n'atteint pas la majorité des hématies (10) (29). Par contre, dans les cas d'évolution mortelle, la majorité des hématies sont atteintes : plus de 90% (13) ; 50 à 80% (27).

Entre ces deux types de syndrome, il existe des cas d'apparence grave mais d'évolution bénigne : dans le premier cas de TUFFY (29), l'acanthocytose atteint 50% ; dans la première observation de TCHERNIA et coll. (27), elle atteint 56% mais décroît rapidement. Il semble donc que l'intensité de l'acanthocytose soit parallèle à l'allure évolutive du syndrome clinique. On peut se demander si les déformations constatées dans notre observation ("triangulose" etc...), signalées comme les formes limites que l'on peut voir dans les anémies hémolytiques importantes, ne sont pas une forme débutante et minime d'acanthocytose et si le pouvoir acanthocytant isolé n'est pas la forme d'expression la plus discrète des troubles métaboliques qui provoquent l'acanthocytose. Certains auteurs notent d'ailleurs que la gravité des désordres métaboliques peut être pronostiquée d'après l'importance et la rapidité des troubles morphologiques vus sur le frottis de sang (14).

II - LE POUVOIR ACANTHOCYTANT DU SÉRUM

Chez l'adulte, le pouvoir acanthocytant du sérum a été étudié dans les cirrhoses hyperlipémiques par SILBERT (22) et SMITH (25). In vivo, des hématies normales transfusées deviennent acanthocytaires. In vitro, le plasma de l'un des malades observés rend acanthocytaires des globules rouges normaux après incubation (25), ce qui ne se produit pas chez l'autre malade (22). Ce pouvoir acanthocytant est retrouvé chez les cirrhotiques étudiés par GRAHN (7).

Chez l'enfant, on retrouve un pouvoir acanthocytant in vivo dans la première observation citée (29) : (50% d'acanthocytes avant l'exsanguino-transfusion ; la grande majorité ensuite). Par contre, il n'y a pas de pouvoir acanthocytant in vitro vis-à-vis des hématies d'adulte. Dans la deuxième observation de TCHERNIA et coll. (27) et dans la nôtre, le pouvoir acanthocytant du sérum vis-à-vis d'hématies témoins existe in vitro, est d'emblée important et semble augmenter avec la durée d'incubation.

Les expériences faites in vivo où les hématies transfusées deviennent acanthocytaires semblent suggérer l'intervention d'un facteur extra-corpusculaire (29) qui serait différent des β -lipoprotéines puisque le même phénomène était déjà noté dans les absences congénitales de β -lipoprotéines (20). La même hypothèse est suggérée par l'étude in vivo de la durée de vie d'acanthocytes marqués au Cr51 et d'hématies normales injectées au malade porteur de ces acanthocytes. Les deux séries d'hématies voient leur durée de vie identique mais raccourcie.

In vitro, l'existence d'un pouvoir acanthocytant du sérum vis-à-vis d'hématies normales est observée dans le dernier cas cité (27) et dans notre observation, ce qui évoque là aussi le rôle facteur extra-corpusculaire. Par contre, un certain nombre d'auteurs ayant étudié l'acanthocytose dans des cas d' α - β -lipoprotéinémie ne retrouvent pas ce pouvoir acanthocytant avec les expériences d'incubation croisée, (12) (21) (24), et pensent que l'acanthocytose serait dûe plutôt à une altération globulaire intrinsèque.

En fait, les échanges constants entre les lipides du plasma et de la membrane globulaire (31) rendent peu probable que l'un ou l'autre de ces éléments ait l'exclusivité de la genèse de ce trouble. De plus, la diversité des syndromes, autres que les hépatites, où l'on peut rencontrer une acanthocytose montre que le même phénomène morphologique peut aussi bien correspondre à des syndromes ayant une origine extra-cellulaire, par exemple syndrome coeliaque (28) ou syndrome de malabsorption des lipides (12), qu'à des syndromes ayant une origine intra-cellulaire, par exemple déficit en G6PD ou en pyruvatekinase (16).

III - ANOMALIES LIPIDIQUES

La chromatographie des lipides sériques faite chez notre nourrisson montre une tache importante au niveau des lécithines, anomalie retrouvée à un degré moindre chez la mère.

L'association d'anomalies lipidiques avec l'acanthocytose a d'abord été connue dans le cadre de l' α - β -lipoprotéïnémie. La notion d'anomalies lipidiques avec acanthocytose en dehors de ce syndrome s'est faite progressivement. Le lien est réalisé par l'observation de TOLENTINO (28) qui étudie un syndrome coeliaque avec dystrophie de la rétine et acanthocytose chez un enfant de deux ans ; ici, les β -lipoprotéines ne sont pas absentes, mais seulement abaissées.

Les anomalies retrouvées dans les acanthocytoses acquises sont discordantes mais concernent essentiellement les phospholipides ; elles suggèrent plutôt un déséquilibre entre les constituants lipidiques qu'un trouble précis et isolé (le lien entre des anomalies lipidiques et l'hémolyse avait déjà été soupçonné par ZIEVE (32) dans les cirrhoses de l'adulte avec anémie hémolytique, ictère et hyperlipémie). Le rôle d'un déséquilibre entre lécithines et lysolécithines semble très important dans la genèse de l'acanthocytose, les lécithines étant considérées comme un facteur de protection de la membrane globulaire et les lysolécithines comme un facteur d'hémolyse. Mr POLONOVSKI rappelle à ce sujet (18) qu'un certain nombre de travaux ont montré que l'hydrolyse des phospholipides en lysophospholipides et acides gras modifie les affinités de la membrane globulaire et induit une transformation de structure lamellaire en structure globulaire, et donc l'apparition de spicules au niveau des hématies. Ce phénomène se produit en présence de phospholipase A. Certains auteurs ont obtenu une acanthocytose in vitro par ce principe (11).

Il existerait pour un autre auteur (8) un deuxième enzyme, la phospholipase B, qui assure la dégradation de la lysolécithine et évite ainsi la déformation des hématies par un excès éventuel de ce lipide. Un déséquilibre quelconque entre ces quatre éléments serait à l'origine de l'acanthocytose.

Chez les deux malades de TCHERNIA et coll. (27) on retrouve sur les chromatographies une tache importante au niveau de la zone de migration habituelle des lysolécithines (sans que les auteurs se prononcent avec certitude sur la nature exacte de ce lipide). De plus, il existe une augmentation modérée des céphalines et du cholestérol, avec une légère diminution des lécithines, des sphingomyélines et des acides gras (il peut être intéressant de noter que l'on retrouve la même

notion de diminution des lécithines du sérum dans les α - β -lipoprotéïnémies (1) (26), ce qui concorde avec des travaux antérieurs (17) (30).

Par contre, dans notre observation, la chromatographie des lipides sériques montre une tache importante au niveau de la zone de migration des lécithines. La mère de cet enfant possède la même anomalie, bien que moins importante, avec une légère augmentation de la tache de migration des sphingomyélines

L'augmentation de ce que nous considérons comme étant très probablement une lécithine, bien que l'analyse exacte de ce lipide n'ait pu être faite, peut difficilement trouver une tentative d'explication à l'aide des seuls examens que nous ayons pu faire chez cet enfant.

Néanmoins, le trouble lipidique est certain et comporte au moins un déséquilibre dans le rapport lécithines/lysolécithines qui est ici augmenté (contrairement aux observations précédentes (27)).

Si l'on se reporte aux hypothèses exposées plus haut (8) (11) et concernant le rôle des phospholipases, on peut penser que l'excès de lécithine retrouvé dans le plasma de notre malade pourrait être à l'origine d'un excès de lysolécithine, insuffisant pour apparaître clairement sur la chromatographie, mais suffisant pour provoquer une acanthocytose après fixation sur les hématies normales mises en contact avec ce plasma.

CONCLUSIONS

Nous rapportons l'observation d'un nourrisson atteint d'hépatite post-transfusionnelle avec anémie hémolytique d'évolution bénigne et chez lequel une recherche systématique a permis de découvrir un pouvoir acanthocytant du sérum sans acanthocytose spontanée.

L'observation clinique de tels faits est déjà ancienne, mais c'est plus récemment qu'il a été montré que les acanthocytoses acquises sont habituellement accompagnées de perturbations des lipides du sérum et de la membrane globulaire, portant en particulier sur le rapport entre les lécithines et les lysolécithines.

L'existence dans notre cas, sur la chromatographie des lipides sériques d'une tache importante au niveau de la zone de migration des lécithines, nous a conduit à revoir les observations précédemment publiées d'acanthocytoses acquises au cours des hépatites du nourrisson.

Dans deux de ces observations, les auteurs ont pu observer sur des chromatographies de lipides sériques, un dépôt anormal au niveau des lysolécithines, ce qui ne concorde pas avec nos propres résultats, mais témoigne comme eux de perturbations du rapport lécithines/lysolécithines qui semblent jouer un rôle dans la genèse de l'acanthocytose.

Les faits observés sont probablement assez fréquents et méritent au cours de toute hépatite du nourrisson, la vérification de l'existence éventuelle d'une hémolyse, et, dans l'affirmative, la recherche d'une perturbation dans la répartition des lipides.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BACH Ch., POLONOVSKI J., POLONOVSKI C., LELUC R., JOLLY G., MOSZER M., - L'absence congénitale de β -lipoprotéines. Une nouvelle observation.
Arch. Fr. Ped. 1967, 24, 1093.
- 2 - BERNARD J., DRESCH C., NAJEAN Y., - Etude d'un cas d'anomalie morphologique globulaire rappelant l'acanthocytose.
Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1963, 3, 62.
- 3 - BLASS J.P., DEAN H., - The relation of hyperlipenia to hemolytic anemia in an alcoholic patient.
AMER. J. med. 1966, 40, 283.
- 4 - DREYFUS B., - Anémies hémolytiques avec fragmentation cellulaire.
Presse Med. 1965, 63, 2301.
- 5 - DRUEZ G., LAMY M., FRESAL J., POLONOVSKI J., REY J., - L'acanthocytose. Ses rapports avec l'absence congénitale de β -lipoprotéines.
Presse Med. 1961, 69, 1546.
- 6 - GEORGE DI A.M., MABRY C.C., AUERBACH V.H., - A specific disorder of lipid transport, acanthocytosis : treatment with intravenous lipid.
Amer. J. dis. Childh, 1961, 102, 580.
- 7 - GRAHN E.P., DIETZ E.E., STEFANI S., - Burr and acanthoïd erythrocytes in alcoholic liver disease.
Clin. Res. 1966, 14, 435.
- 8 - JEANNET M., HASSIG A., - Rôle des lysophosphatides et des acides gras dans l'hémolyse.
Helv. Med. Acta. 1963, 30, 756.
- 9 - KAPLAN M., STRAUSS P., BREVART P., GOROUBEN J.C., BEDU-SAADA J., Etude clinique et biologique d'un cas d'intolérance au fructose chez un nourrisson.
Sem. Hôpitaux. 1963, 39, 2733.

- 10 - KEIMONITZ R., DESFORGES J.F. - Infantile pycnocytois
New. Engl. J. Med. 1965, 273, 1152.
- 11 - KLIBANSKY C., DE VRIES A., - Quantitative studies of erythrocytelysolécithin
interaction.
Biochem. Biophys. Acta. 1963, 70, 176
- 12 - LAMY M., FREZAL J., POLONOVSKI J., REY J., L'absence congénitale de
 β -lipoprotéines.
Presse Med. 1961, 69, 1511.
- 13 - MARIE J., FLEURY J., HENNEQUET A., DESBOIS J.C., CLOUP M., WATCHI J.M.,
Ictère grave cirrhogène avec acanthocytose chez le nourrisson.
Sem. Hôpitaux 1967, 43, 2195.
- 14 - NATHAN D.G., OSKI F.A., SIDEL V.W., GARDNER F.H., DIAMOND C.K.
Significance of erythrocyte crenation in physiopathology of hemolytic anemia.
J Clin Invest. 1964, 43, 1260.
- 15 - NATHAN D.G., OSKI F.A., SIDEL V.W., GARDNER F.H., DIAMOND C.K.
Studies of erythrocyte spicules formation in hemolytic anemia.
Brit. J Haemat. 1966, 12, 385.
- 16 - OSKI F.A., NATHAN D.G., SIDEL V.W., DIAMOND C.K.
Extreme hemolysis and red cell distortion in erythrocyte pyruvate kinase deficiency.
New. Engl. J. Med. 1964, 270, 1023.
- 17 - PHILLIPS G.B. Quantitative chromatographic analysis of plasma and red blood cell
lipid in patients with acanthocytosis.
J. Lab. Clin. Med. 1962, 59, 357.
- 18 - POLONOVSKI J., Introduction au symposium sur les lipides.
Bull. Soc. Chimie Biol. 1968, 50, 1379.
- 19 - REY J. Absence congénitale de β -lipoprotéines.
Thèse Paris 1961.
- 20 - REY J., FREZAL J., LAMY M., Pathogénie de l'acanthocytose.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 1963, 3, 60.

- 21 - SALT H.B., WOLFF O.H., LLOYD J., FOSBROOKE A., CAMERON A.H.,
HUBBLE D., On having α - β -lipoprotéins. A syndrom comprising a β -lipoprotéinemia
acanthocytosis and steatorrhea.
Lancet. 1960, 2, 325.
- 22 - SILBERT R., AMOROSI E., LHOWE J., KAYDEN H.J., Spur-shaped erythrocytes
in Laennec cirrhosis.
New Engl. J. Med 1966, 275, 639.
- 23 - SIMON E.R., WAYS P., Incubation hemolysis and red cell metabolism in acanthocytosis
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1311.
- 24 - SINGER K., FISHER B., PERLSTEIN M.A., Acanthocytosis a genetic erythrocytic
malformation.
Blood 1952, 7, 577.
- 25 - SMITH J.A., CONERGAN E.T., STERLING K., Spur-cell-anemia. Hemolytic anemia
with red cells resembling acanthocytes in alcoholic cirrhosis.
New Engl. J. Med. 1964, 271, 396.
- 26 - SOULA G., DOUSTE-BLAZY L., VALDIGUIE P., Les lipides du plasma et des
globules rouges dans l'acanthocytose.
Revue Med. TOULOUSE 1966, 2, 533.
- 27 - TCHERNIA G., NAVARRO J., BECART R., CASASOPRANA A. Anémie hémoly-
tique avec acanthocytose et dyslipidémie au cours de deux hépatites néonatales.
Arch. Franc. Ped. 1968, 25, 729.
- 28 - TOLENTINO P., SPIRITO L., JANNUZZI C., Coeliac syndrome, retinal dystrophy,
acanthocytosis, without defect of β -lipoprotéins.
Ann. Peed. Bale. 1964, 203, 178.
- 29 - TUFFY P., BROWN A.K., ZUELZER V.W., Infantile pycnocytois.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 98, 227.
- 30 - WAYS P., REED C.F. Red cells and plasma lipids in acanthocytosis.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1248.
- 31 - WAYS P., REED C.F., HANAHAN D.J., Abnormalities of erythrocyte and plasma
lipid in acanthocytosis.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 1088.
- 32 - ZIEVE L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia heterefore unrecognized syndrom
associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS : Jean ROCHE

VU

LE DOYEN : Georges BROUET

VU

LE PRESIDENT DE THESE : Professeur agrégé JULIEN-MARIE

